

スマートハイドロゲルのインスリン経口送達システムへの応用

著者	後藤 貴裕
雑誌名	星薬科大学紀要
号	47
ページ	29-35
発行年	2005
URL	http://id.nii.ac.jp/1240/00000120/

スマートハイドロゲルのインスリン経口送達システムへの応用

後 藤 貴 裕

星薬科大学 薬剤学教室

Novel oral insulin delivery systems based on complexation
polymer hydrogels

Takahiro GOTO

Department of Pharmaceutics, Hoshi University

1. はじめに

遺伝子工学や分子生物学の進展によりインスリンや成長ホルモンといった微量で強力な生理活性を有するペプチドの大量供給が可能となり、医薬品として様々な治療への応用が期待されている。しかしこれら生理活性ペプチドの多くは生体内で非常に不安定であり、その投与方法としては临床上、筋肉投与、皮下投与、および静脈内投与などの注射による投与を余儀なくされている。注射による投与は作用が最も確に現れる利点を有しているが、患者の肉体的、精神的苦痛やアレルギー反応等の副作用発現の危険性から、これに代わる投与方法の開発が強く望まれている。特に、経口投与をはじめとする経粘膜投与は、投与の簡便性や患者のQuality of lifeの改善のため非常に有効性が高い投与方法ではあるが、ペプチド、タンパク薬物の多くは、親水性薬物のため生体膜透過性が非常に低く、また消化管内での酵素による分解を受けやすいという欠点を有している^{1,2)}。これらの生体膜からの吸収を改善するための製剤学的手法として、吸収促進剤^{3,4)}やタンパク分解酵素阻害剤^{4,5)}の併用、ペプチドの分子構造の化学修飾⁶⁾、リポソーム⁷⁾、高分子キャリア^{8,9)}などの担体によるペプチド、タンパク薬物の剤形修飾等が用いられている。しかしこれら様々な検討がされているものの吸収率は依然として低く、いまだに実用の域に達する製剤は得られていない。

著者らはこれまでにインスリン経口製剤の開発を目的とし、インスリンをスマートハイドロゲルPoly (methacrylic acid-g-ethylene glycol) (P(MAA-g-EG)) に封入することで消化管粘膜よりインスリンを吸収させることを検討してきた¹⁰⁻¹⁷⁾。スマートハイドロゲルは①優れた放出制御性¹⁰⁻¹²⁾、②粘膜付着性^{13, 14)}、③タンパク分解酵素阻害作用¹⁵⁾を有している多機能性の薬物送達キャリアであり、インスリンを封入したスマートハイドロゲル (Insulin loaded P (MAA-g-EG); ILP) は正常および1

型糖尿病ラットにおいてインスリン経口吸収性を改善できる優れたキャリアであり、約4%の薬理学的利用率を示すことが報告されている¹⁶⁾。しかしながら、ILPを臨床適用するにはインスリン経口吸収性をさらに改善する必要があると考えられる。これまで、スマートハイドロゲルを構成するMAA:EGのモル比は、インスリン放出性、粘膜付着性およびタンパク分解酵素阻害作用いずれにも影響を与える可能性が報告されている^{10, 11, 13)}。また、近年の*in situ*吸収実験の結果より、スマートハイドロゲルの粒子サイズはインスリンの消化管吸収性に影響を及ぼすことが明らかとなっている¹⁴⁾。

本稿では、スマートハイドロゲルのMAA:EGのモル比および粒子サイズに着目し、インスリン経口製剤として最も有用であるスマートハイドロゲル製剤を実際に*in vivo*吸収実験により検討し、また、スマートハイドロゲルの吸収促進機構の一つである消化管粘膜への付着性を検討したので報告する。

2. スマートハイドロゲルの基本的物性

スマートハイドロゲルの構造式およびその機能をFig. 1に示す。スマートハイドロゲルは、tetraethylene glycol dimethacrylateを架橋剤として、MAAとPEGの分子量が1000のpolyethylene glycol monomethacrylateとをフリーラジカル連鎖重合させて合成した¹⁰⁻¹⁶⁾。このグラフト共重合体は、フィルム状、ディスク状、あるいはナノサイズ¹⁷⁾の粒子にまで自由に成型することが可能である。

スマートハイドロゲルはMAAとEGとの間で分子内複合体を形成することにより、環境下のわずかなpHおよびイオン強度の変化にも速やかに応答した膨潤収縮挙動を示す^{10, 18)}。Fig. 1に示すように酸性条件下では、バックボーンチェーンであるカルボキシル基のプロトンとグラフトチェーンのエーテル基との間の水素結合により、分子内で安定な高分子複合体を形成し、ハイドロゲルは

高度に収縮する。この状態では高分子ネットワークは高度に収縮しているため、薬物の有効拡散面積が減少し、封入された薬物は容易に放出することができない。一方、中性から塩基性条件下では、高分子複合体はイオン化して解離し、高度に膨潤したハイドロゲルとなる。この状態では薬物は高分子ネットワークから容易に放出される。このハイドロゲルは、胃の酸性条件下では薬物の放出を抑制し、胃から小腸に移行するに従って、ハイドロゲルは解離し、薬物を放出する理想的なパルス型薬物送達を可能とするキャリアになると報告されており^{10, 11)}、インスリンのような生体内で非常に不安定な薬物にとっては、非常に有用性の高いキャリアであると考えられる。なお、このMAA:EG=1:1のスマートハイドロゲルがpHに対する膨潤収縮挙動が最も良好であり、pHの変化による薬物放出制御性も良好であることが明らかとなっている^{10, 11)}。

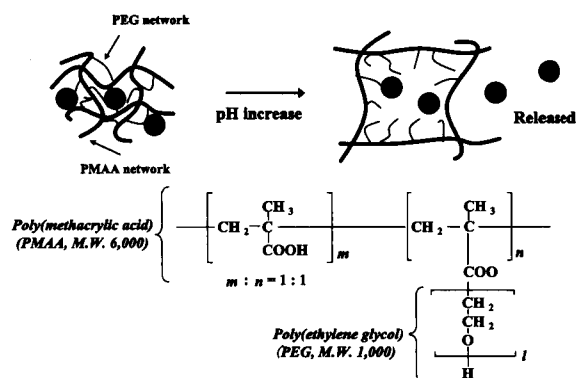


Fig. 1. Reversible interpolymer complexation / decomplexation of smart hydrogels.

3. スマートハイドロゲルのインスリン単回経口投与実験

3-1. MAA:EGのモル比の影響

Fig. 2はモル比の異なるILPを経口投与したときの血糖値の変化を示した。ILPとしてはMAA:EGのモル比が1:0、4:1および1:1のものをを用いた。吸収実験は、各種ILPをゼラチンカプセルに封入したものを、経口ゾンデを用いて無麻酔下固定板法により投与し、経時的に採血を行った。その結果、EGのモル比が高いものの方が強い血糖低下作用を示すことが明らかとなった。また、Table 1には血糖低下面積 (area above the curve; AAC) およびインスリン皮下投与を対照にして算出した薬理学的利用率を示した。この結果、EGのモル比が高いものの方が高いAACおよび薬理学的利用率を示すことが明らかとなった。これまでPEG鎖はスマートハイドロゲルの膨潤収縮挙動に影響を及ぼし、EGのモル比が増加するにしたがってハイドロゲルのメッシュサイズ

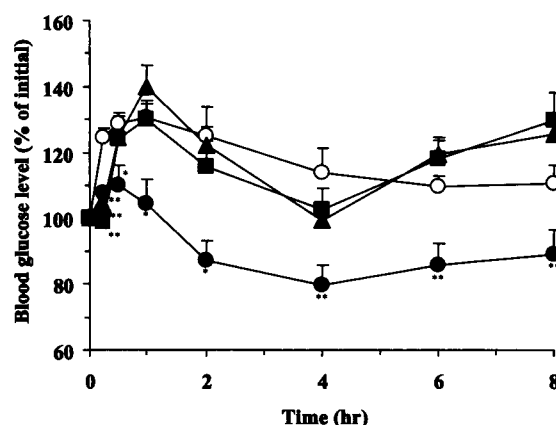


Fig. 2. Changes in blood glucose level versus time profiles following oral administration of P(MAA-g-EG) microparticles containing different ratios of MAA:EG in healthy male Wistar rats fasted for 48 h. MAA:EG=1:0 (closed squares, n=6), 4:1 (closed triangles, n=6), 1:1 (closed circles, n=12), and insulin solution (open circles, n=12). The dose of insulin was 25 IU/kg body weight. Each value represents mean \pm S.E. Statistically significant difference from control: $p < 0.01$, **; $p < 0.05$, *.

Table 1. Pharmacological availability of various ILPs administered orally to Wistar rats

Preparation	AAC (% glu. reduc. \cdot h)	PA (%)
Insulin solution	1.3 \pm 0.8	0
P(MAA-g-EG) microparticles		
MAA:EG=1:0	2.8 \pm 1.7	0.2 \pm 0.1
MAA:EG=4:1	2.5 \pm 1.9	0.2 \pm 0.1
MAA:EG=1:1	106.1 \pm 47.3**	7.4 \pm 3.3**

^a AAC denotes area above the curve.

^b PA denotes pharmacological availability.

Each value represents mean \pm S.E. Statistically significant difference from insulin solution: $p < 0.01$, **.

は減少していくことが明らかとなっている¹⁰⁾。また、インスリン放出制御性にも影響を及ぼし、MAA:EG=1:0および4:1のスマートハイドロゲルでは酸性条件下で約50%のインスリンが放出されることから¹¹⁾、インスリンの胃内での放出により大部分のインスリンが分解された可能性が考えられる。一方、MAA:EG=1:1のスマートハイドロゲルは、酸性条件下での放出がほとんどないことから¹¹⁾、効率よく吸収部位である小腸にインスリンを送達できたと考えられる。

また、PEG鎖は粘液層に相互浸透して粘膜付着性を示すことが示唆されており^{13), 19)}、EGのモル比が多いMAA:EG=1:1が1:0および4:1と比較して粘膜付着性が高

い可能性が考えられる。一般的に、インスリンの分解は消化管腔および上皮細胞上に存在する粘液/グライコカリックス層で起こると考えられている。したがって、付着性の強いMAA:EG=1:1のスマートハイドロゲルは上皮細胞の近傍でインスリンを放出できることから、粘液/グライコカリックス層でのインスリン分解を受けにくくなったと考えられる。

3-2. 粒子サイズの影響

これまでに粘膜付着性を有するキャリアにおいて、粒子サイズの減少化により粘膜への付着性が増大し、薬物吸収を改善できる可能性が示唆されている^{20, 21)}。実際ILPについても、*in situ*吸収実験の結果から、ILPの粒子サイズの減少化によりインスリンの消化管粘膜吸収性が亢進する可能性が示唆されている¹⁴⁾。したがってILPの粒子サイズがインスリン経口吸収性に及ぼす影響について*in vivo*吸収実験により検討した。その結果をFig. 3に示した。このグラフから粒子サイズの小さいILPほど高い血糖低下作用を有することが認められ、ILPのうちSS-ILPは最も強い血糖低下作用を示し、投与8時間後も血糖低下作用は持続することが明らかとなった。また、血漿中インスリン濃度は投与後より一過性の上昇が認められ、60分で最高血中濃度に達し、その後も持続的に20 μ U/mL程度のインスリン濃度を示すことが認められた。これまでの検討結果より、ILPの粒子サイズは小腸粘膜への付着性に大きく影響を及ぼし、粒子サイズの小さいILPが高い粘膜付着性を有していることが示唆されている¹⁴⁾。また、ILPの粒子サイズはインスリン放出性にも影響を及ぼし、粒子サイズの小さいILPはインスリンをburst的に放出することが明らかとなっている¹⁴⁾。したがって、粒子サイズの小さいILPは、粘液層の深部に侵入することが可能であるため、より粘膜近傍でインスリンを高濃度で放出することが可能であり、粘液/グライコカリックス層に存在するタンパク分解酵素の影響を受けにくいため消化管から吸収されるインスリン量が増加したことが考えられる

これら*in vivo*吸収実験の結果から、各種ILPのAACおよび薬理学的利用率を皮下投与時を対照に算出し、その結果をTable 2に示した。この表よりSS-ILPはコントロールや他のILPと比較して最も高いAACおよび薬理学的利用率を示し、10 IU/kg投与時で約10%の薬理学的利用率が得られることが明らかとなった。また、いずれのILPにおいてもILPの用量依存的なAACおよび薬理学的利用率の変化は認められなかった。ILPの放出実験の結果から、放出量によりILPからのインスリンの放出率が変化することが明らかとなっている¹²⁾。すなわちILPからのインスリンの放出は放出する液量が重要な因子であり、ILPからインスリンの放出にはILPが膨潤するた

めに十分な量の放出液が必要となる。したがって投与量を増加させてもラット腸管内の限られた腸液中ではILPの膨潤が不十分であるため、一定量しかインスリンを放出できず用量依存性が認められなかったと考えられる。

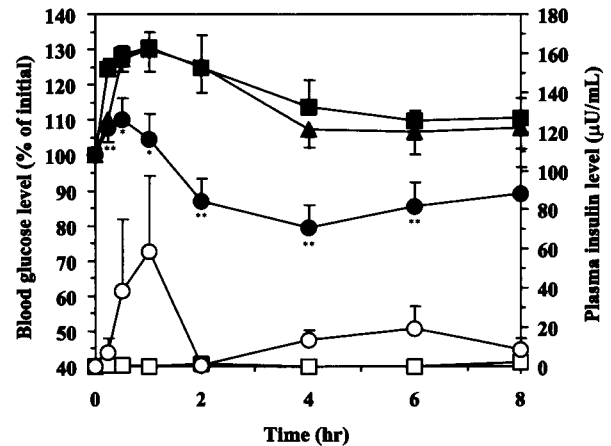


Fig. 3. Changes in plasma insulin (open symbol) and blood glucose level (closed symbol) versus time profiles following oral administration of L-ILP (triangles, $n=6$), SS-ILP (circles, $n=12$), and insulin solution (squares, $n=12$) in healthy male Wistar rats fasted for 48 h. The dose of insulin was 25 IU/kg body weight. Each value represents mean \pm S.E. Statistically significant difference from control: $p<0.01$, **; $p<0.05$, *.

Table 2. Pharmacological availability of various ILPs administered orally to Wistar rats

Dose (IU/kg)	Preparation	AAC (% glu. reduc. \cdot h)	PA (%)
10	Insulin solution	0.7 ± 0.6	0
	L-ILP	19.0 ± 16.6 **	3.3 ± 2.9 **
	SS-ILP	54.6 ± 11.6	9.5 ± 2.0
25	Insulin solution	1.3 ± 0.8	0
	L-ILP	4.7 ± 3.2 **	0.3 ± 0.2 **
	SS-ILP	106.1 ± 47.3	7.4 ± 3.3
50	Insulin solution	1.7 ± 1.2	0
	L-ILP	14.3 ± 9.9 **	0.5 ± 0.3 **
	SS-ILP	51.5 ± 10.3	1.8 ± 0.3

* AAC denotes area above the curve.

^b PA denotes pharmacological availability.

Each value represents mean \pm S.E. Statistically significant difference between the preparation: $p<0.01$, **; $p<0.05$, *.

3-3. 病態モデルラットにおける検討

正常ラットにおいてはSS-ILPがインスリン経口吸収性を著しく増大することが明らかとなったが、本研究では病態モデルラットを用いた場合のSS-ILPのインスリン経口吸収性についても検討した (Fig. 4)。本研究では1型糖尿病としてストレプトゾトシン誘発糖尿病ラッ

ト、2型糖尿病ラットとしてGoto-Kakizakiラット²²⁾を用いた。インスリン溶液を経口投与した場合においては血糖低下作用は認められないが、SS-ILPはいずれの糖尿病ラットにおいても持続的かつ強力な血糖低下作用を示すことが明らかとなった。以上の結果から、SS-ILPは1型および2型糖尿病、いずれの糖尿病においても有効なインスリン経口製剤となる可能性が示唆された。

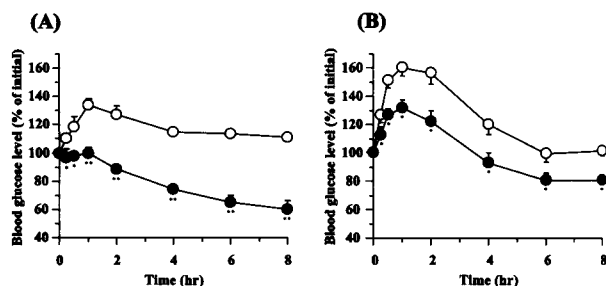


Fig. 4. Changes in blood glucose level versus time profiles following oral administration of SS-ILP (closed circles, $n=5$) and insulin solution (open circles, $n=5$) in (A) type 1 and (B) type 2 diabetic rats fasted for 24 h. The dose of insulin was 25 IU/kg body weight. Each value represents mean \pm S.E. Statistically significant difference from control: $p<0.01$,**; $p<0.05$,*.

4. スマートハイドロゲルのインスリン連続経口投与実験

糖尿病の治療目的は、厳格な血糖管理を長期継続し、高血糖の持続による最小血管合併症および心筋梗塞や脳梗塞などの大血管合併症の発症予防、進展阻止をすることである。現在臨床ではインスリン製剤は食餌後の血糖上昇の抑制と持続的な血糖値の維持のため1日数回の頻回投与が必要となる。これを踏まえてILPの臨床への応用性を検討するため、SS-ILP連続投与時の血糖低下作用について糖尿病ラットを用いて検討した。Fig. 5は1型糖尿病ラットに投与したときの結果を示した。コントロールは食餌により急激な血糖上昇が認められるが、SS-ILPは食餌後の急激な血糖上昇を有意に抑制していることが明らかとなった。またコントロールは血糖値が時間の経過に従い徐々に上昇していくが、SS-ILP投与においては24時間後の血糖値がほぼ実験開始前の血糖値に戻るから、SS-ILPは持続的な血糖低下作用を示すことが明らかとなった。

Fig. 6は2型糖尿病ラットに連続経口投与したときの結果を示した。1型糖尿病ラットと同様に、2型糖尿病ラットにおいてもSS-ILPは食餌後の血糖上昇を抑制し、持続的な血糖低下作用を示すことが明らかとなった。

Fig. 5に示すようにSS-ILPは1型糖尿病ラットにおいて連続投与により血糖値を良好にコントロールできることが明らかとなったが、時間の経過とともにベースライ

ンの血糖値の上昇が認められる。したがって、経時的な血糖値の上昇を抑制するため、1回目の投与においてインスリン皮下投与を併用した場合のSS-ILP連続経口投与による血糖低下作用について検討を行った (Fig. 7)。その結果、1回目の投与においてインスリン皮下投与を併用することによって、SS-ILP連続経口投与はインスリン連続皮下投与と同程度の血糖低下作用を示し、ベースラインの血糖値を維持できることが明らかとなった。したがって、1型糖尿病においてはSS-ILPはインスリン皮下投与を1回併用することにより、十分な血糖コントロールが可能となることが明らかとなった。

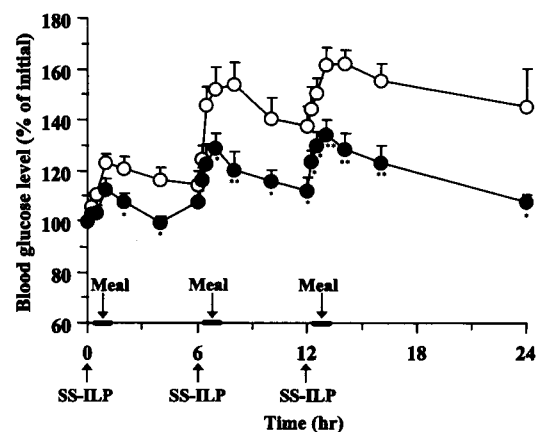


Fig. 5. Changes in blood glucose level versus time profiles in type 1 diabetic rats following multiple oral administration of SS-ILP (closed circles) and insulin solution (open circles). Each dose of insulin was 25 IU/kg body weight. Each value represents mean \pm S.E. ($n=5-10$). Statistically significant difference from control: $p<0.01$,**; $p<0.05$,*.

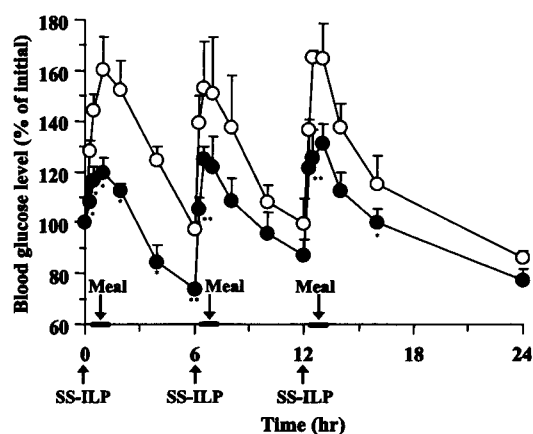


Fig. 6. Changes in blood glucose level versus time profiles in type 2 diabetic rats following multiple oral administration of SS-ILP (closed circles) and insulin solution (open circles). Each dose of insulin was 25 IU/kg body weight. Each value represents mean \pm S.E. ($n=6$). Statistically significant difference from control: $p<0.01$,**; $p<0.05$,*.

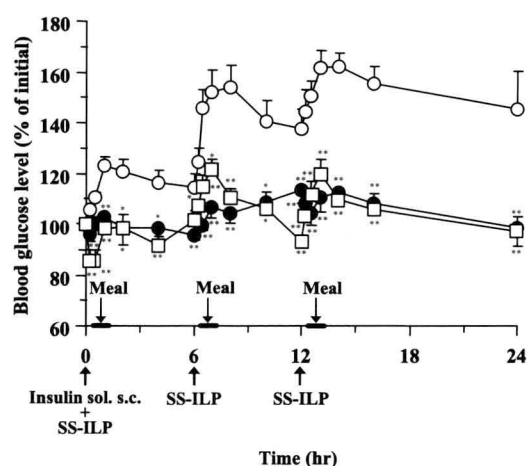


Fig. 7. Changes in blood glucose level versus time profiles in type 1 diabetic rats following multiple oral administration of SS-ILP and subcutaneous insulin (only at the first dosing) (open square), insulin solution (open circles) and subcutaneous administration of insulin solution (closed circles). Each dose of insulin was 25 IU/kg body weight. Each value represents mean \pm S.E. (n=5-10). Statistically significant difference from control: $p<0.01$, **; $p<0.05$, *.

インスリン経口製剤において消化管から吸収されたインスリンは、生体内で分泌される内因性インスリンと同様の経路を通過し、末梢での低血糖作用を示さないこと、また過量のインスリンは肝代謝を受けることにより高インスリン血症を示しにくいことなどが大きな利点となる。この点においてインスリン経口製剤は経口血糖降下薬と比較して有利であり、1型、2型糖尿病いずれにも十分有効であると考えられる。以上の結果からSS-ILPは経口投与で良好な血糖コントロールを可能とするインスリン製剤となり得ることが示唆された。

5. スマートハイドロゲルの消化管粘膜付着作用

粘膜付着性を有する経口製剤は生理活性ペプチドなどの生体からの吸収が乏しい薬物にとって有用であると報告されている^{7,9)}。粘膜付着性を有するキャリアは胃腸管部位での滞留時間を増加し、その結果生物学的利用率を改善させると考えられる。この粘膜付着性材料としてcarbopolなどのカルボキシビニルポリマー類、ヒドロキシメチルセルロース、カルメロースナトリウムなどのセルロース誘導体があり、これらは粘膜上に存在する水分を吸収して膨潤しつつ付着することが知られている²³⁾。また粘膜への付着機構として、製剤と粘液との物理的な相互浸透、製剤と粘液との水素結合および電気的相互作用などが考えられている²³⁾。

本研究で用いたスマートハイドロゲルは消化管粘膜への付着性を有し、ILPによるインスリン吸収改善に関与

していると考えられている。このスマートハイドロゲルの粘膜付着機構として物理的に高分子鎖と粘液が相互浸透することによると推察され、PEG鎖は粘膜付着において粘液層へのアンカーの役割をしていることが示唆されている^{13, 14, 20)}。そこでスマートハイドロゲルの粘膜付着性を明らかにするため、MAAとEGのモル比が及ぼす影響について検討した。Fig. 8に示すようにEGのモル比が高くなるほど粘膜付着性が高くなり、MAA:EG=1:1のスマートハイドロゲルはコントロールとして用いたpolystyrene microparticleよりも高いことから、スマートハイドロゲルは強い粘膜付着性を有し、PEG鎖が粘膜へ相互浸透することによることが示唆された。

また、ILPにおいて、粒子サイズがインスリン経口吸収性に影響を及ぼすことが明らかとなったが、その要因を解明するため本研究ではILPの粒子サイズが粘膜付着挙動に及ぼす影響についてLおよびSS-ILPを用いて検討を行った (Fig. 9)。この結果、粒子サイズの小さいSS-ILPが高い粘膜付着性を有することから、ILPの粒子サイズは粘膜付着性に影響を及ぼすことが明らかとなった。Ponchらは、polystyrene latexやpoly (isobutyl

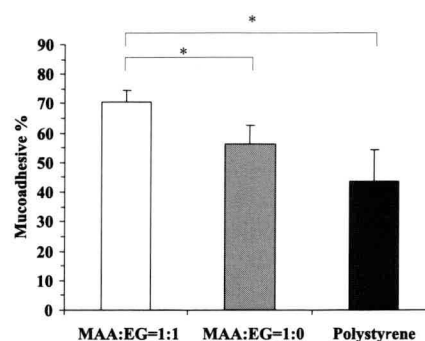


Fig. 8. Mucoadhesive properties of P(MAA-g-EG) containing MAA/EG=1:0, 1:1, and polystyrene microparticles in the duodenum. Each value represents mean \pm S.E. (n=3). Statistically significant difference from control: $p<0.05$, *.

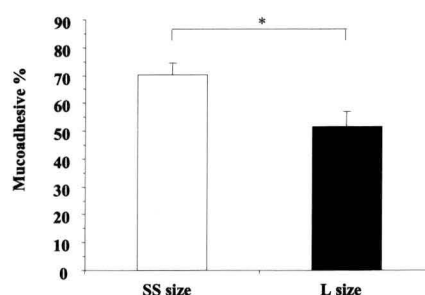


Fig. 9. Mucoadhesive properties of L size and SS size of P(MAA-g-EG) microparticles in the duodenum. Each value represents mean \pm S.E. (n=3). Statistically significant difference from control: $p<0.05$, *.

cyanoacrylate) nanoparticleにおいて粒子サイズの減少化により粘液/グライコカリックス層のより深部に侵入することでより高い粘膜付着性を示すことを明らかにしている²²⁾。したがって粒子サイズの小さいILPは粘液/グライコカリックス層のより深部に侵入することが可能であるためより高い粘膜付着性が得られたと考えられる。

5. まとめ

非侵襲的に薬物を投与することは、患者の利便性、コンプライアンスの向上を考える上で非常に重要となる。このような背景のもと、生理活性ペプチドの様々な経粘膜送達法の研究が行われてきたが、臨床治療において有効な経粘膜製剤は未だ開発されていない。本研究で示したように、スマートハイドロゲルは経口投与により、インスリンを効率よく消化管より吸収させ、また、1型および2型糖尿病ラットにおいて良好な血糖コントロール

を可能とする製剤であることが明らかとなった。また、スマートハイドロゲルはインスリンのみならず、カルシトニンやインターフェロン β といったようなペプチド、タンパク薬物にも有用であることが報告されており²⁴⁾、このような方法により、生理活性ペプチドの経口投与が可能になれば、これら医薬品の適用範囲は広がり、多くの疾病の治療薬となることが予想される。

謝 辞

本研究に対し、平成16年度星薬科大学大谷記念研究助成金を賜りましたこと深く感謝いたします。本研究をご指導いただきました、星薬科大学薬剤学教室 高山幸三教授ならびに森下真莉子助教授に深く感謝申し上げます。また、本研究に多大なご協力を頂きました薬剤学教室の皆様にご心より感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Morishita M, Aoki Y, Sakagami M, Nagai T, Takayama K (2004) In situ ileal absorption of insulin in rats: effects of hyaluronidase pretreatment diminishing the mucous/glycocalyx layers. *Pharm Res* 21: 309-316
- 2) Aoki Y, Morishita M, Takayama K (2005) Role of the mucous/glycocalyx layers in insulin permeation across the rat ileal membrane. *Int J Pharm* 297: 98-109
- 3) Mesliha M, Plakogiannis F, Vejosoth S (1994) Enhanced oral absorption of insulin from desolvated fatty acid-sodium glycocholate emulsions. *Int J Pharm* 111: 213-216
- 4) Radwant MA and Aboul-Enein HY (2002) The effect of oral absorption enhancers on the in vivo performance of insulin-loaded poly(ethylcyanoacrylate) nanospheres in diabetic rats. *J Microencapsul* 19: 225-235
- 5) Morishita I, Morishita M, Takayama K, Machida Y, Nagai T (1992) Hypoglycemic effect of novel oral microspheres of insulin with protease inhibitor in normal and diabetic rats. *Int J Pharm* 78: 9-16
- 6) Asada H, Douen T, Waki M, et al. (1995) Absorption characteristics of chemically modified-insulin derivatives with various fatty acids in the small and large intestine. *J Pharm Sci* 84: 682-687
- 7) Takeuchi H, Yamamoto H, Niwa T, Hino T, Kawashima Y (1996) Enteral absorption of insulin in rats from mucoadhesive chitosan-coated liposomes. *Pharm Res* 13: 896-901
- 8) Kimura T, Sato K, Sugimoto K et al. (1996) Oral administration of insulin as poly(vinyl alcohol)-gel spheres in diabetic rats. *Biol Pharm Bull* 19: 897-900
- 9) Marschutz MK, Caliceti P, Bernkop-Schnurch A (2000) Design and in vivo evaluation of an oral delivery system for insulin. *Pharm Res* 17: 1468-1474
- 10) Lowman AM, Peppas NA (1997) Analysis of the complexation/decomplexation phenomena in graft copolymer networks. *Macromolecules* 30: 4959-4965
- 11) Morishita M, Lowman AM, Takayama K, Nagai T, Peppas NA (2002) Elucidation of the mechanism of incorporation of insulin in controlled release systems based on complexation polymers. *J Control Release* 81: 25-32
- 12) Nakamura K, Murray RJ, Joseph JI et al. (2004) Oral insulin delivery using P(MAA-g-EG) hydrogels: effects of network morphology on insulin delivery characteristics. *J Controlled Release* 95: 589-599
- 13) Huang Y, Leobandung W, Foss A, Peppas, NA (2000) Molecular aspects of muco- and bioadhesion: tethered structures and site-specific surfaces. *J Control Release* 65: 63-71
- 14) Morishita M, Goto T, Peppas NA, Joseph JI, Torjman MC, Munsick C, Nakamura K, Yamagata T, Takayama K, Lowman AM (2004) Mucosal insulin delivery systems based on complexation polymer hydrogels: effect of particle size on insulin enteral absorption. *J Control Release* 97: 115-124
- 15) Madsen F, Peppas NA (1999) Complexation graft copolymer networks: swelling properties, calcium binding and proteolytic enzyme inhibition. *Biomaterials* 20: 1701-1708
- 16) Lowman AM, Morishita M, Kajita M, Nagai T, Peppas NA (1999) Oral delivery of insulin using pH-responsive complexation gels. *J Pharm Sci* 88: 933-937
- 17) Foss AC, Goto T, Morishita M, Peppas NA (2004) Development of acrylic-based copolymers for oral insulin delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 57: 163-169.

- 18) Lowman AM, Cowans BA and Peppas NA (2000) Investigation of Interpolymer Complexation in Swollen Polyelectrolyte Networks by Solid State NMR Spectroscopy. *J Polym Sci Polym Phys* 38: 2823-2831
- 19) Sahlin JJ, Peppas NA (1997) Enhanced hydrogel adhesion by polymer interdiffusion: use of linear poly(ethylene glycol) as an adhesion promoter. *J Biomater Sci Polym Ed* 8: 421-436
- 20) Lamprecht A, Schafer U, Lehr CM (2001) Size-dependent bioadhesion of micro- and nanoparticulate carriers to the inflamed colonic mucosa. *Pharm Res* 18: 788-93
- 21) Ponchel G, Montisci MJ, Dembri A, Durrer C, Duchene D (1997) Mucoadhesion of colloidal particulate systems in the gastro-intestinal tract. *Eur J Pharm Biopharm* 44 :25-31
- 22) Portha B, Serradas P, Bailbe D, Suzuki K, Goto Y, Giroix MH (1991) Beta-cell insensitivity to glucose in the GK rat, a spontaneous nonobese model for type II diabetes. *Diabetes* 40: 486-491
- 23) Lee JW, Park JH, Robinson JR (2000) Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. *J Pharm Sci* 89: 850-866
- 24) Chiba H, Morishita M, Peppas NA, Lowman AM, Takayama K (2004) Application of Complexation Hydrogels to Oral Systems for Peptide and Protein Drugs, presented at the 31st Annual Meeting of the Controlled Release Society, Hawaii, USA

Novel oral insulin delivery systems based on complexation polymer hydrogels

Takahiro GOTO

Department of Pharmaceutics, Hoshi University

Insulin-loaded polymer microparticles (ILP) composed of crosslinked poly(methacrylic acid) and poly(ethylene glycol) are multi-functional carriers showing high insulin incorporation efficiency, a rapid insulin release in the intestine based on their pH-dependent complexation properties, enzyme-inhibiting effects and mucoadhesive characteristics. Thus, they are potential carriers for insulin delivery via an oral route. Nevertheless, further optimization of the polymer delivery system is required to improve clinical application. Recent studies suggest that the polymer composition and particle size of ILP strongly influenced insulin bioavailability. Therefore, the present study focused on finding an optimal formulation and designing carriers for oral insulin delivery using in vivo experiments. Various types of ILPs were prepared and administered orally to healthy and type 1 and 2 diabetic rats. The most promising formulation was subsequently used for in vivo multiple oral administration studies using diabetic rats. The microparticles of diameters of $<53\ \mu\text{m}$ (SS-ILP) composed of a 1:1 molar ratio of methacrylic acid/ethylene glycol units showed the most pronounced hypoglycemic effects following oral administration to normal, type 1 and 2 diabetic rats. Furthermore, SS-ILP significantly suppressed the postprandial rise in blood glucose and showed continuous hypoglycemic effects following multiple oral administration to type 1 and 2 diabetic rats in the presence of foods. These results indicate that the blood glucose levels of diabetics can be effectively controlled by oral ILP administration. It is highly anticipated that the complexation hydrogels may be acceptable for clinical development of oral insulin delivery system, and clinical application of ILP may avoid suffering from injection pain and poor compliance for diabetic patients.